

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 77

Modifications histologiques du cortex surrénal

au cours

de divers états pathologiques ou expérimentaux

(Travail du laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Montpellier)



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 13 juillet 1938

PAR

HENRI DANIEL

INTERNE DES HOPITAUX DE NICE

Né le 20 juin 1912, à Nice (A.-M.)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse.

{	MM. JEAN TURCHINI, professeur, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
	E. GRYNFELTT, professeur.		
	F. GRANEL, professeur.		
	J. BROUSSY, docteur.		



MONTPELLIER

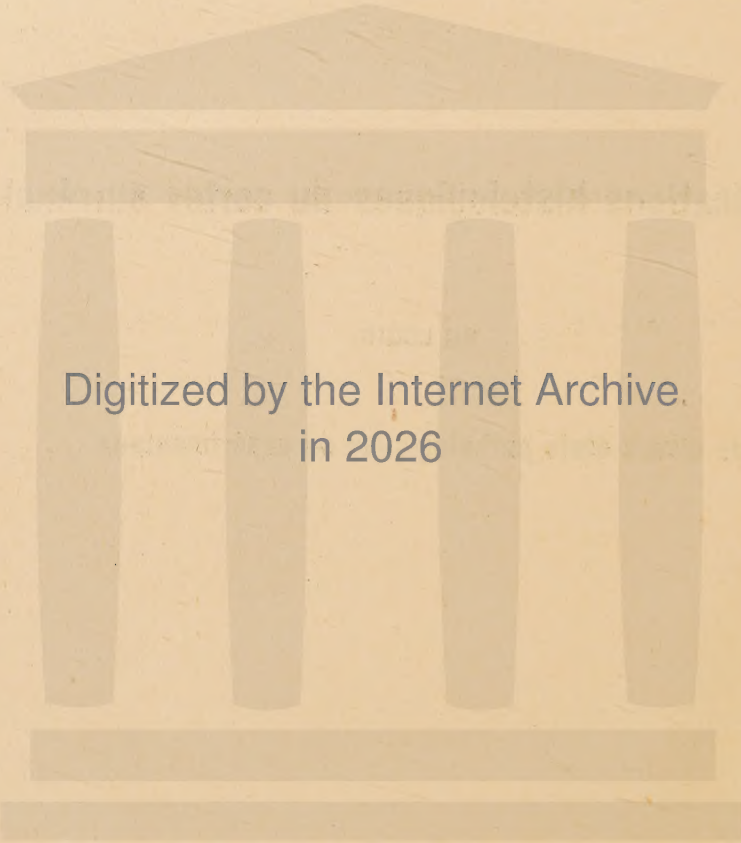
IMPRIMERIE LAFFITTE-LAURIOL, RUE COLLOT,

1938

Modifications histologiques du cortex surrénal

au cours

de divers états pathologiques ou expérimentaux



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

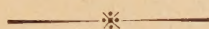
N° 77

Modifications histologiques du cortex surrénal

au cours

de divers états pathologiques ou expérimentaux

(Travail du laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Montpellier)



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 13 juillet 1938

PAR

HENRI DANIEL

INTERNE DES HOPITAUX DE NICE

Né le 20 juin 1912, à Nice (A.-M.)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse.

{	MM. JEAN TURCHINI, professeur, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
	E. GRYNFELTT, professeur.		
	F. GRANEL, professeur.		
	J. BROUSSY, docteur.		



MONTPELLIER

IMPRIMERIE LAFFITTE-LAURIOL, RUE COLLOT,

1938

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs.

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	L. HEDON.
Chimie biologique et médicale.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique.....	GRYNFELTT.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale.....	BOUDET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique.....	BOULET.
Clinique médicale.....	GIRAUD.
Clinique chirurgicale.....	RIMBAUD.
Clinique obstétricale.....	MASSABUAU, <i>assess.</i>
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	RICHE.
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge.....	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	EUZIERE, <i>doyen.</i>
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	LEENHARDT.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	MARGAROT.
Clinique gynécologique.....	ÉTIENNE.
Clinique ophtalmologique.....	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	LAPEYRE.
Radiologie (ch. de c.).....	N...
Anatomie (ch. de c.).....	TERRACOL.
Histologie (ch. de c.).....	LAMARQUE.
	LAUX.
	GRANEL.

Honorariat

Professeurs honoraires : MM. RODET, TÊDENAT, GALAVIELLE, VALLOIS, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, BOSC, VIRES, VILLARD et CABANNES.

Chargés de cours complémentaires.

Histoire naturelle médicale.....	MM. HARANT, Dr.
Pathologie médicale et Clinique propédeutique médicale.....	BAUMEL, agr.
Clinique propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD, agr.
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON, agr.
Clinique phthisiologique.....	BOUDET, prof.
Pathologie expérimentale.....	GUIBAL, agr.
Pathologie externe.....	MOURGUE-MOLINES, ag.
Médecine opératoire.....	SOUBEIRAN, ag. libre.
Accouchements.....	COLL de CARRERA, ag.
Ophtalmologie.....	DÉJEAN, agr.
Stomatologie.....	Dr WATON.

Agrégés en exercice.

Bactériologie.....	MM. CARRÈRE.
Médecine.....	JANBON.
	BAUMEL.
	P. RIMBAUD.
	LAFON, ch. d'agr.
	BOUCOMONT, ch. d'agr.
	AIMES.
	MOURGUE-MOLINES.
	GUIBAL.
	ROUX.
	DÉJEAN.
	MONNIER, ch. d'ag.

Examineurs de la thèse.

MM. J. TURCHINI, professeur, <i>président.</i>	MM. F. GRANEL, professeur.
E. GRYNFELTT, professeur.	J. BROUSSY, docteur.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE ET A MA MERE

*Je dédie ce modeste travail, faible
témoignage de mon amour filial et de
ma profonde gratitude.*

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TURCHINI

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

*Qui nous a inspiré ce travail et qui
nous a fait, en outre, le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*En témoignage affectueux de notre
admiration et de notre profonde gra-
titude.*

A NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. GRYNFELTT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. GRANEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BROUSSY

*En témoignage de respectueuse et
sincère gratitude.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE NICE

A MES AMIS DES LABORATOIRES

INTRODUCTION

Il est, à l'heure actuelle, classique d'admettre pour le cortex surrénal un rôle antitoxique. Ce rôle de défense vis-à-vis des agents d'intoxication endogène ou exogène se traduit morphologiquement par une excrétion massive des lipides cortico-surrénaux.

A l'origine d'une telle conception se trouvent les observations déjà anciennes de GOORMAGHTIGH et de CLEVERS et GOORMAGHTIGH. A ces observations sont venus s'adjoindre depuis ces dernières années les résultats de recherches nombreuses, mais fragmentaires. Certaines mêmes, celles d'ARON en particulier, pouvaient faire espérer trouver dans ce test morphologique une réaction biologique générale du cancer.

L'intérêt même d'une telle interprétation, malgré les résultats contradictoires qu'elle a entraînés de la part de divers autres observateurs, nous a incité, dans le présent travail, à rassembler sous forme de revue les principales observations morphologiques faites sur le rôle antitoxique du cortex surrénal, à y joindre quelques cas de notre expérience personnelle et à essayer d'en dégager une conclusion d'ordre général.

Nous envisagerons donc brièvement la structure microscopique du cortex surrénal normal. Nous donnerons ensuite une revue détaillée des constatations morphologiques antérieures intéressant son rôle antitoxique et anti-infectieux. Nous exposerons enfin les résultats de nos recherches personnelles sur quelques cas particuliers d'ordre à la fois expérimental et clinique et essayerons de rattacher l'ensemble de ces faits à un phénomène plus général, le rôle antitoxique et immunisant du cortex surrénal.

Nous sommes heureux de remercier ici Monsieur le Professeur Jean TURCHINI, qui nous a inspiré le sujet de ce travail, en a dirigé l'exécution et ne nous a jamais, au cours de notre séjour dans son laboratoire, ménagé son temps et ses conseils éclairés. Monsieur le Docteur Jean BROUSSY, assistant d'Histologie, nous a fourni un précieux matériel de recherches et a contribué pour la plus large part à l'élaboration de ce travail. Nous lui exprimons toute notre amicale gratitude.

CHAPITRE I

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DU CORTEX SURRÉNAL NORMAL

La capsule surrénale est une glande double et cela non seulement par les propriétés physiologiques différentes de ses deux parties constitutives, mais aussi du point de vue embryologique et morphologique.

Elle comprend deux parties : 1^o une zone médullaire; 2^o une zone corticale ou cortex surrénal.

Seule l'étude morphologique de cette dernière nous intéresse ici.

LE CORTEX SURRENAL.

A) ORIGINE. — Il provient d'une ébauche mésodermique qui, d'après tous les auteurs, apparaît chez l'embryon de 6 mm., c'est-à-dire au 25^{me} jour de son évolution, ébauche mésodermique qui prend naissance entre le corps de Wolff et le pédicule d'insertion du mésentère. Secondairement elle est compénétrée par une deuxième ébauche d'origine neurale qui donnera naissance à la médullo-surrénale.

B) MORPHOLOGIE. — On distingue au cortex surrénal, en allant de la périphérie vers le centre de l'organe, trois zones successives qui sont : la zone glomérulaire, la zone fasciculée et la zone réticulée juxta-médullaire.

Cette division en trois zones n'implique pas qu'il s'agit de régions différentes. Leur morphologie et leur importance sont variables, mais elles sont intertransposables selon les circonstances (DA COSTA).

1^o *Zone glomérulaire*. C'est la zone immédiatement située sous la capsule. Elle est constituée de cordons courts irrégulièrement contournés et ressemblant à des arcs ou à des glomérules. Les cellules y sont petites (10 à 12 μ .), à noyau à chromatine fragmentée et à cytoplasme pauvre en enclaves et en mitochondries. Il a été décrit à son niveau de véritables petites vésicules closes endocrines (KOLMER, DA COSTA).

Ainsi donc les éléments de la zone glomérulaire sont à un stade indifférencié, au stade le plus jeune de leur évolution et avec GOORMAGHTIGH et DA COSTA nous pouvons considérer cette portion du cortex comme une zone de réserve pouvant jouer, si besoin est, un rôle de suppléance fonctionnelle ou de relève.

2^o *Zone fasciculée*. C'est la zone la plus développée et la plus fonctionnellement importante. Elle occupe en effet les deux tiers du cortex. Son nom indique la disposition en fascicules de ses éléments constituants.

Cette zone est d'aspect différent selon que l'on considère sa partie juxta-glomérulaire ou juxta-réiculée.

La première est formée par de grandes cellules (20 $\times$ 25 μ .) bourrées d'enclaves lipidiques leur donnant un aspect spongieux, d'où le nom de spongiocytes donné aux cellules et de spongiosa donné à cette région.

La deuxième possède des cellules de taille moindre (15 μ .), à cytoplasme dense, beaucoup moins alvéolaire et fortement sidérophile. Ces éléments sont

considérés classiquement depuis les travaux de MULON et de GUIEYSSE-PELLISSIER comme en état d'élaboration lipidique, de prélipidogénèse.

Les enclaves grasses des spongiocytes sont constituées, pour la majorité des auteurs, par des lécithines, des éthers de la cholestérine et seraient le substratum de la provitamine A, d'où la couleur jaune clair du cortex surrénal. D'autre part, GIROUD et ses élèves ont localisé au niveau de cette zone fasciculée la vitamine C ou acide ascorbique. Enfin, après BUFA, GIROUD et BULLIARD ont pu y mettre en évidence une quantité importante de glutathion, amino-acide sulfhydrilé, éminemment oxydo-réducteur.

De par sa structure et de par la variété des enclaves et substances dont elle est le substratum, la zone fasciculée est la seule physiologiquement fonctionnelle du cortex surrénal. Son importance est grande; sa disparition expérimentale ou son insuffisance pathologique (maladie d'Addison) est mortelle. Par sa zone juxtaréticulée, strictement prélipidogène, elle assure enfin sa continuité physiologique.

3° *Zone réticulée*. Formée par un réseau de petites cellules riches en pigments variés, pauvres en enclaves grasses et cholestériques, la zone réticulée, malgré la présence de certains éléments paraissant en voie de prélipidogénèse, semble être le lieu d'évolution terminale, probablement dégénérative, des deux précédentes assises.

4° *Stroma conjonctif, vaisseaux et nerfs*. Le stroma conjonctif est très réduit dans la cortico-surrénale. Il se traduit par un fin feutrage collagène, périfasciculaire, accompagnant les vaisseaux. La vascularisation

très riche et d'origine médullaire consiste en de très nombreux capillaires sinusoides, scalariformes au niveau de la fasciculée, réticulaires dans la zone juxta-médullaire.

Enfin les terminaisons nerveuses, plexiformes, proviennent à la fois du nerf splanchnique et de rameau de la chaîne sympathique lombaire.

Cette brève étude du cortex surrénal serait incomplète si nous ne signalions pas l'hormone corticale la cortine, isolée par KENDALL en 1935. Son emploi évite la mort des animaux décapsulés et provoque de l'hypercholestérolémie et de l'hyperthémie sanguine, d'où son rôle antitoxique important. Mentionnons, en passant, son action sur le tractus génital.

CHAPITRE II

ÉTUDE ANALYTIQUE DES MODIFICATIONS DU CORTEX SURRÉNAL

A. — AU COURS DE DIVERS ÉTATS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES

L'excrétion massive des lipides du cortex surrénal se rencontre dans de nombreux états normaux et pathologiques. Nous allons en envisager tour à tour quelques cas, en insistant tout particulièrement sur les intoxications et les infections aiguës. Nous consacrerons enfin un paragraphe spécial au rôle que jouent certaines substances « antigènes » qui, sécrétées par le rein, déterminent expérimentalement chez l'animal, le Lapin en particulier, un assombrissement du cortex surrénal, et citerons alors les constatations faites après injection d'extraits urinaires de cancéreux et de grands intoxiqués par brûlures étendues.

En cours de jeûne, au début de la grossesse, à la suite d'un travail musculaire intense ou sous l'action de tous autres excitants physiologiques, de nombreux observateurs, CHIBA, COPPOLA, WHITEHEAD, MULON, L. BERNARD et BIGART en particulier, ont constaté un assombrissement marqué du cortex surrénal, aspect morphologique de l'excrétion des lipides.

Il en est de même dans les cas de scorbut expérimental où MORELLI et GRONCHI, MAY, INNES, etc., ont décrit au niveau du cortex surrénal de divers petits animaux de laboratoire des modifications analogues.

Dans la majorité des intoxications, lorsque celles-ci ne produisent pas d'emblée des lésions destructives profondes, il a été possible d'observer un assombrissement du cortex surrénal comparable à celui décrit précédemment. C'est surtout à l'aide de la méthode expérimentale qu'on a pu bien mettre en évidence cette réaction particulière du cortex surrénal vis-à-vis des agents toxiques.

BERNARD et BIGART, recherchant l'action exercée de ce point de vue par diverses substances, zinc et cuivre en particulier, constatèrent que dans les cas d'intoxication peu profonde, le cortex surrénal présentait tous les signes d'une hyperactivité réactionnelle. Ces auteurs décrivirent même, au niveau des éléments de la fasciculée, des formations ergastoplasmiques très nettes, pouvant s'étendre hors de leur localisation normale.

De même GOUGET, AUBERTIN au cours de l'intoxication par le plomb, CEVIDALLI et LEONCINI après empoisonnement par le sublimé, BIEBL dans les intoxications lentes provoquées par les phénols et SAEMMLER par la nicotine, firent des constatations morphologiques analogues.

BOGOMOLEZ, dans le botulisme expérimental, DOPTER et GOURAUD et surtout DARRE, dans les lésions rénale et l'urémie expérimentale, BERNARD et BIGART, dans les lésions du cholédoque consécutives à des injections d'acide acétique intracholédociennes, comme dans l'intoxication biliaire, reproduisirent les mêmes manifestations au niveau du cortex surrénal.

Dans la production de ces phénomènes, intervient non pas tant la qualité de l'agent toxique que l'intensité et la durée de son action. A ce point de vue, en effet, tous ces auteurs considèrent deux phases dans la réaction.

tion du cortex surrénal vis-à-vis de l'agent toxique. La première qui marque la réaction de défense propre de l'organe, se manifeste par un assombrissement du cortex, une excrétion massive des lipides, donc des éléments en voie de prélipidogenèse active. Dans la seconde phase qui correspond à un apport continu et toujours croissant de toxiques, il se produit alors une nécrose totale des éléments.

L'étude des modifications du cortex surrénal au cours des maladies infectieuses a donné lieu, de la part de nombreux auteurs, à des observations microscopiques incomplètes et souvent contradictoires. Seul, le travail d'ensemble de GOORMAGHTIGH sur le fonctionnement de la capsule surrénale humaine dans les états toxi-infectieux et en particulier dans les cas de gangrène gazeuse de guerre, fait autorité en la matière.

Avant que d'analyser cet important mémoire, citons d'abord les observations d'OBERDAN dans la scarlatine, de CHALIER, d'OPPENHEIM et LOEPER dans les cas de diphtérie maligne, de KOZDOBA dans les infections chirurgicales, enfin celles de CHAGAS, MAGARINOS et PENNA DE AZEVEDO au cours de la grande épidémie de fièvre jaune observée à Rio-de-Janeiro en 1928.

Dans les cas qui se sont terminés par la mort, ces différents auteurs ont prélevé des surrénales et ont décrit des modifications du cortex pouvant permettre de penser à une excrétion plus ou moins massive des lipides corticaux sans pour cela l'affirmer. POINSO et POURCINES, au contraire, ont observé dans cinq cas sur sept de diphtérie maligne des surrénales à cortex normal.

GOORMAGHTIGH, étudiant les modifications du cortex surrénal humain dans les cas de gangrène gazeuse de

guerre, les classe en trois catégories correspondant à l'évolution dans le temps de l'infection.

1^o Dans les cas de gangrène gazeuse à évolution rapide, c'est-à-dire aiguë, qui se sont terminés par la mort au bout de 24 à 36 heures, cet auteur a constaté les modifications suivantes :

Exagération du processus présidant à la formation du pigment de la zone profonde; changement de constitution de la couche fasciculée en même temps que des vacuoles des spongiocytes; les lipides deviennent en effet indélébiles, alors qu'ils étaient labiles. Il y a eu, ainsi, élaboration de produits nouveaux qui vont passer dans la circulation où ils sont excrétés.

2^o Dans les cas de gangrène gazeuse à évolution moins aiguë, jusqu'à 80 heures, la fasciculée tend alors à disparaître; elle est remplacée par des cordons sidérophiles irrégulièrement vacuolisés : c'est un test d'activité glandulaire accrue (prélipidogenèse). Les cordons de la partie profonde acquièrent un rôle sécréteur et ceux de la partie externe un rôle excréteur.

3^o Dans les cas où l'affection dure trois jours, il y a diminution de sécrétion lipoïde avec atrophie des cordons témoignant d'un hypofonctionnement glandulaire. Mais, alors, intervient la zone glomérulée dans son rôle de suppléance et même de relève dont on a parlé au cours de l'étude de la glande normale.

4^o Dans les cas de malades où, après l'état grave du début, s'installe un état septique prolongé, la cortico-surrénale a tendance à reprendre sa constitution primitive avec apparition de nouveaux spongiocytes dans la zone fasciculée. Cette tendance au retour à la normale, assez indécelable dans les cas intermédiaires, s'accroît de plus en plus à mesure que l'affection évolue.

Les substances sécrétées et excrétées par les surrénales sont : la cholestérine et ses éthers plus ou moins modifiés, dont l'excrétion, active dans les cas suraigus et aigus, diminue dans les cas subaigus, jusqu'à devenir très minime dans les cas d'évolution lente. Nous reviendrons, d'ailleurs, sur ces derniers cas à évolution lente quand nous parlerons des modifications du cortex dans les affections chroniques.

L'étude des modifications du cortex surrénal, dans les cas d'affections chroniques, devient d'interprétation plus difficile, la mort survenant rarement dans les conditions de temps exigées pour permettre d'attribuer les modifications, si modifications il y a, à la seule maladie chronique. On sait, en effet, que de nombreuses affections intercurrentes peuvent frapper l'individu au cours de son affection chronique et l'examen histologique des surrénales ne permettra donc pas d'attribuer à elle seule les transformations subies.

Cependant, pour l'étude des modifications du cortex surrénal au cours de telles affections, nous nous rapporterons à nouveau au travail de GOORMAGHTIGH dans les différents cas de gangrène gazeuse qu'il a observés pendant la guerre.

Nous venons de considérer l'étude histologique faite par cet auteur au niveau de surrénales de sujets morts de gangrène gazeuse dont l'évolution se poursuit de quelques heures à quelques jours après le début de l'affection (cas dits aigus). Nous avons vu quelles étaient les modifications subies par la corticale.

GOORMAGHTIGH s'est demandé s'il retrouverait des transformations analogues dans les cas de gangrène gazeuse d'évolution plus lente, c'est-à-dire dans les cas que l'on peut considérer comme ayant acquis une évolution chronique.

Il a examiné le cortex surrénal de sujets morts du 20^{me} au 60^{me} jour après le début de leur affection et a constaté que, plus l'infection évoluait lentement, moins profondes étaient les modifications du cortex. A un état sombre initial, faisait suite un aspect spongiocytaire normal de toute la fasciculée. Une seule constatation, mais d'importance : le processus de rénovation des spongiocytes, quoique morphologiquement identique, se fait, dans les cas considérés, en sens inverse du processus normal.

Du travail d'ensemble de GOORMAGHTIGH, nous pourrions conclure par les faits suivants :

1^o Le cortex surrénal, dans les cas de gangrène gazeuse, réagit au début comme au cours des affections aiguës, qu'il s'agisse d'infections ou d'intoxications.

2^o La réaction provoquée est caractérisée par un assombrissement de la zone fasciculée et l'excrétion massive des lipides corticaux. Le cortex entre en voie de prélipidogenèse active pour redonner de nouveaux spongiocytes.

Les diverses zones subissent des modifications adaptées à leur rôle :

rôle de suppléance ou de relève de la glomérulée ;
rôle de sécrétion et d'excrétion du reste de la glande.

3^o Enfin, dans les cas de gangrène gazeuse à évolution chronique, la glande cortico-surrénale revient à son état primitif et son aspect histologique est celui d'une glande normale.

B. — APRÈS INJECTIONS DE DIVERSES SUBSTANCES ANTIGÉNIQUES.

Depuis 1933 et dans diverses communications, ARON a attiré l'attention sur l'existence dans l'urine des cancéreux d'un principe qui, injecté au Lapin, aurait la propriété de déterminer une décharge lipidique du cortex surrénal. Le principe qui déterminerait une telle excrétion lipidique serait strictement spécifique; sa mise en évidence aurait donc une valeur pour le diagnostic du cancer et ce test morphologique pourrait servir de base à une réaction biologique de cette affection.

La spécificité stricte d'une telle réaction fut reconnue déficiente dans un certain nombre de cas de cancers par ROUSSY, OBERLING et GUERIN.

Plus récemment d'ailleurs, ARON en limite la valeur aux seuls cancéreux non atteints de maladies infectieuses ou chroniques. Il ajoute même, d'une façon plus générale, que l'excrétion d'une substance spécifique par le rein, dans les cas de cancer, ne serait que le cas particulier d'un phénomène plus général : le rejet d'antigènes spécifiques par l'urine dans diverses infections ou intoxications.

Le cas des grands brûlés qui sont aussi de grands intoxiqués, a paru à TURCHINI et BROUSSY propre à justifier une telle hypothèse. A partir des urines ils ont, selon la technique indiquée par ARON, préparé des extraits injectables.

Ces auteurs ont injecté à des Lapins une quantité de filtrat correspondant au précipité obtenu après traitement alcoolique d'environ 1.200 cm³ d'urine de deux grands brûlés. Le filtrat fut injecté en 4 fois à raison de 3 injections hypodermiques par jour. Les Lapins

furent sacrifiés un jour après la dernière injection et leurs surrénales aussitôt prélevées.

L'examen de coupes du cortex surrénal a montré à ces auteurs, dans l'un comme dans l'autre cas, une disparition complète des lipides de la zone fasciculée, d'où un assombrissement du cortex. La structure spongio-cytaire typique des éléments fait place à des travées de cellules à cytoplasme dense fortement sidérophile et à chondriome abondant. Ces éléments en voie de prélipidogenèse active sont comparables à ceux, peu nombreux, qu'il est classique de localiser seulement dans le tiers inférieur de la fasciculée.

Ces auteurs concluent donc que, dans le cas de brûlures étendues, la résorption locale des produits de désintégration cellulaire se traduit, comme dans les cas de cancers et autres affections graves, par l'élimination rénale d'une substance déterminant au niveau du cortex surrénal du Lapin la réaction typique de défense de cet organe vis-à-vis des agents d'intoxication.

Tout récemment enfin, BULLIARD et GRUNDLAND, dans une série de recherches, ont tenté d'élucider le mécanisme de la réaction d'ARON. Partant du précipité acétonique d'urine de cancéreux, ces auteurs ont été conduits à l'examiner du point de vue de sa teneur en azote aminé (polypeptides). En effet, les sujets porteurs de lésions néoplasiques présentent une hyperpolypeptidémie et une augmentation de l'excrétion urinaire d'azote aminé (CRISTOL et PUECH, FIESSINGER). Les polypeptides sont en général insolubles dans l'acétone et dans l'alcool à 95° (procédé utilisé par ARON pour recueillir le principe spécifique de l'urine des cancéreux).

De leurs recherches analytiques et expérimentales,

BULLIARD et GRUNDLAND concluent que l'assombrissement du cortex surrénal du Lapin est dû à la réaction de défense de cet organe vis-à-vis d'hétéropolypeptides urinaires précipitables par l'acétone ou l'alcool. En effet, comparativement, l'injection au Lapin de polypeptides extraits du muscle humain, a provoqué une réaction semblable. L'assombrissement du cortex surrénal caractérisé morphologiquement par une excrétion lipidique massive ne serait que la manifestation locale d'un état général de défense et d'immunité de l'organisme vis-à-vis de substances étrangères de tous ordres, mais très certainement de nature polypeptidique, jouant le rôle d'antigènes.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous allons envisager les modifications expérimentales du cortex surrénal du Lapin après injection :

1° D'extraits urinaires de grands intoxiqués par brûlures étendues ;

2° D'arsenic sous la forme d'arsenobenzènes à dose mortelle et à dose progressive d'entretien ;

3° De polypeptides provenant d'urines de cancéreux et de tuberculeux.

Nous considérerons, enfin, la structure de cortex surrénaux humains provenant strictement de malades atteints de diverses formes de cancer et les comparerons au cortex normal.

I. — Modifications expérimentales du cortex surrénal du Lapin.

A. — *Après injection d'extraits urinaires de grands brûlés.* — Nous avons tenu, comme introduction à notre étude expérimentale et pour nous permettre de prendre un test de comparaison, à reprendre sur le Lapin les expériences entreprises précédemment par TURCHINI et BROUSSY.

Nous avons utilisé l'extrait d'urines de deux jeunes enfants présentant l'un et l'autre des brûlures étendues

de la région thoraco-abdominale. Nous tenons, ici, à remercier de son obligeance Monsieur le Professeur ETIENNE qui a bien voulu nous autoriser à faire dans son service hospitalier les prélèvements nécessaires.

A partir de telles urines, nous avons préparé, selon la technique indiquée tout récemment par ARON, des extraits urinaires injectables. Voici comment nous avons opéré.

A un volume donné d'urine fraîchement émise, on ajoute trois fois son volume d'alcool à 95°. Il se produit un précipité floconneux abondant et blanchâtre qui se sédimente lentement. La sédimentation achevée, on siphonne la partie liquide, on centrifuge très longuement le reste. Le culot de centrifugation, sommairement séché, est repris par du sérum physiologique (5 cm³ de sérum pour le précipité obtenu à partir de 100 cm³ d'urine) et la suspension obtenue est agitée longuement; puis on filtre. Le filtrat auquel on ajoute quelques gouttes d'un antiseptique très dilué (tricrosol à 2 p. 1000) est conservé à la glacière. Ce filtrat est prêt à être injecté au Lapin par voie hypodermique.

Les lapins utilisés doivent être jeunes, en bon état de nutrition, et peser près de 2 kilogrammes environ. Ils ne doivent point, à l'autopsie, présenter d'affections parasitaires. Chez de tels Lapins, les surrénales sont de taille et de structure normales; leur poids minimum est d'environ 0 g. 16. Des Lapins plus jeunes présenteraient des surrénales trop petites, anormalement hypoplasiées, ce qui risquerait d'entraîner des causes d'erreur en simulant une réaction positive. Pour éviter toute cause d'erreur due au matériel, nous avons, pour chaque malade, utilisé plusieurs Lapins.

Nous avons injecté aux Lapins une quantité de filtrat correspondant au précipité obtenu après traite-

ment d'environ 1.200 cm³ d'urines. Le filtrat fut injecté en 4 fois, à raison de trois injections hypodermiques de 5 cm³ par jour. Les animaux furent sacrifiés un jour après la dernière injection. Les surrénales, aussitôt prélevées, furent sectionnées selon leur grand axe et fixées au liquide de Zenker-formolé. Les coupes à la paraffine ont été colorées par l'hématoxyline ferrique-éosine.

L'examen des coupes du cortex surrénal nous a permis, dans l'un comme dans l'autre cas, de corroborer les constatations morphologiques faites antérieurement par ces auteurs. Dès un faible grossissement, nous avons été frappé par « l'assombrissement » du cortex et la congestion massive des capillaires sinusoides des zones fasciculée et réticulée. (Pl. I, fig. III). L'examen comparatif avec un cortex surrénal normal (Pl. I, fig. I) ne laisse aucun doute sur ce sujet.

Un plus fort grossissement nous a montré, comme dans les cas décrits par TURCHINI et BROUSSY, (Pl. I, fig. II et IV) une disparition complète des lipides de la zone fasciculée. Aux travées spongiocytaires normales (Pl. I, fig. II) ont fait place des travées d'éléments plus condensés à cytoplasme dense fortement sidérophile (Pl. I, fig. IV) et à chondriome abondant. Ces cellules se montrent, dans l'organisation de leur chondriome et l'apparition de minuscules gouttelettes lipidiques, comparables aux éléments décrits et localisés par MULON et GUIEYSSE-PELLISSIER dans le tiers inférieur de la fasciculée.

Cette zone se présente donc comme un état de prélipidogenèse active consécutive à une excrétion lipidique massive. Les modifications de défense du cortex traduisent localement une réaction de l'organisme vis-à-vis d'une substance à rôle antigénique provenant de

la résorption de produits toxiques de désintégration cellulaire au niveau du foyer de brûlure.

B. — *Après injections d'arsenic.* — Nous avons provoqué expérimentalement chez le Lapin, soit une intoxication arsenicale mortelle, soit une accoutumance progressive à l'arsenic. Nous utilisâmes l'arsenic sous une de ses formes organiques trivalentes : le novarsénobenzol ou 914 d'Ehrlich qui titre en arsenic de 19,3 à 19,5 p. 100.

Comme dans le cas d'injections d'extraits urinaires, les Lapins utilisés présentaient des conditions d'âge, de poids et d'état général identiques.

A un premier Lapin de 1800 grammes fut injecté, en deux fois et par voie intra-veineuse, une quantité de 914 correspondant en poids à 90 centigrammes d'arsenic, dose suffisante pour provoquer une intoxication rapidement mortelle. Peu avant que l'intoxication ne produise son effet mortel, l'animal fut sacrifié et ses surrénales prélevées et fixées immédiatement dans le liquide de Zenker-formolé.

A un deuxième Lapin du poids de 2000 grammes fut injectée pendant dix jours, par voie veineuse, une quantité journalière de 914 correspondant à un centigramme d'arsenic, dose permettant une accoutumance progressive de l'organisme au médicament. Quatre jours après la dernière injection le deuxième Lapin fut sacrifié et les surrénales fixées dans le liquide de Zenker-formolé.

L'emploi du liquide de Zenker auquel on adjoint au moment même de son utilisation 10 p. 100 de formol, nous a donné pour les surrénales, le cortex en particulier, des fixations rapides avec conservation intégrale des constituants cellulaires (chondriome et lipides). Des essais préalables nous avaient fait aban-

donner les liquides fixateurs de Bouin et le formol à 10 p. 100 qui pour les surrénales ne nous avaient pas donné de résultats satisfaisants.

Nous allons envisager maintenant l'étude histologique du cortex surrénal dans les deux cas considérés.

Dans le premier cas, où l'intoxication arsenicale fut rapidement mortelle, le cortex surrénal montrait, dès un faible grossissement, un « assombrissement » très marqué de la zone fasciculée (Pl. I, fig. V) avec congestion massive des capillaires interfasciculaires et du réseau de la réticulée, congestion pouvant aller même jusqu'à l'hémorragie interstitielle. Seule la zone glomérulaire paraissait de structure inchangée et avait conservé son aspect morphologique normal.

Une étude à un plus fort grossissement des éléments de la zone fasciculée nous a montré un certain nombre de points particuliers sur lesquels nous insisterons.

Cette zone est constituée par des travées de cellules qui ont perdu l'aspect spongiocytaire typique pour devenir en tous points semblables aux éléments en voie de « prélipidogenèse » décrits normalement dans le tiers inférieur de la fasciculée. En effet, sous l'influence de l'arsenic, les vacuoles lipidiques disparaissent, les cellules diminuent de volume et leur cytoplasme prend un aspect compact et vivement colorable (sidérophilie très marquée). Tout se passe comme si l'intoxication avait provoqué, soit une excrétion massive, soit une destruction des enclaves lipidiques de la fasciculée. Cette réaction est souvent d'une intensité telle que la cortico-surrénale apparaît complètement privée d'enclaves graisseuses.

La coloration du chondriome de ces éléments vient plutôt à l'appui d'une excrétion massive suivie de lipidogenèse que d'une destruction *in situ* des lipides.

Ainsi que nous avons pu le constater dans les spongiocytes à cytoplasme sidérophile, le chondriome se présente sous deux aspects différents qui traduisent l'exagération d'un processus élaborateur normal. Au niveau de certains éléments, les plus nombreux, il est constitué par une infinité de mitochondries de tailles diverses, mitochondries évoluant vers des plastes lipidiques. De tels éléments sont donc en état de prélipidogenèse active et peuvent être homologués, quant au processus élaborateur dont ils sont le siège, à des cellules physiologiquement normales, mais en état d'hypersécrétion.

Au niveau d'autres cellules, nombreuses aussi dans le cas considéré, le chondriome a subi une transformation spéciale pour donner naissance à de nombreux corps sidérophiles semblables à ceux antérieurement décrits par GUIEYSSE-PELLISSIER. Nous avons pu suivre leur genèse. Dans une première phase, les mitochondries viennent de se conglomerer en masses sidérophiles filamenteuses plus ou moins grossières, masses pelotonnées en tourbillons de taille plus ou moins importante. Dans une dernière phase le cytoplasme de l'élément est entièrement constitué par ces corps sidérophiles en tourbillons qui paraissent parfois être éliminés dans les capillaires; d'où la présence au sein de certaines cellules d'une énorme vacuole. Il existe enfin tous les stades de transition entre les corps sidérophiles et les mitochondries.

Les corps sidérophiles de GUIEYSSE-PELLISSIER ne seraient donc que la traduction d'une modification profonde dans l'équilibre lipoprotidique de l'élément, modification qui, dans le cas d'intoxication arsenicale, indique une atteinte importante de la vitalité cellulaire.

Normalement, et pour GUIEYSSE-PELLISSIER, la pré-

sence de corps sidérophiles est un témoignage de l'active élaboration de l'élément. Dans le cas considéré, cette activité élaboratrice, d'abord hyperexcitée, s'est, sous l'influence de l'intoxication arsenicale brutale, déviée de sa voie normale et transformée en une dégénérescence toxique de l'élément.

Une intoxication arsenicale rapidement mortelle provoque donc au niveau du cortex surrénal du Lapin des modifications structurales analogues à celles décrites par divers auteurs et par nous chez le même animal, au cours de différents processus normaux et pathologiques, en particulier après injections d'extraits urinaires de grands brûlés. Assombrissement plus marqué encore que dans le cas envisagé précédemment, excrétion massive et totale des lipides de la fasciculée, perturbations dégénératives dans la lipidogenèse, traduisent le retentissement important et la réaction brutale de défense du cortex surrénal vis-à-vis de l'agent toxique.

Enfin dans le deuxième cas, où il n'y a plus à proprement parler d'intoxication mais accoutumance, le cortex surrénal nous a montré une structure histologique de cortex normal avec ses trois zones bien définies et ses spongiocytes typiques (P. I, fig. I).

C. — *Après injections de polypeptides urinaires.* — A la suite des recherches de BULLIARD et GRUNDLAND, et de la thèse inaugurale de ce dernier, nous avons injecté à des Lapins des extraits urinaires de cancéreux et de tuberculeux, extraits purifiés pouvant être considérés comme contenant en majeure partie des polypeptides.

Ces extraits, obtenus d'après la technique indiquée par ARON, ont subi une certaine purification avant d'être mis en solution physiologique injectable. Nous avons procédé à plusieurs filtrations et centrifugations

répétées pour éliminer l'urée, à une déphosphatation et enfin avons ramené le pH de la solution à injecter à 6,8.

Notre camarade LAZERGES, Chef de Laboratoire de Chimie à la Faculté de Médecine, a bien voulu doser dans ces filtrats l'azote polypeptidique. Il a trouvé, ramené au cm^3 d'extrait urinaire, 0,13 mg. d'azote polypeptidique pour l'extrait urinaire de cancéreux et 0,07 mg. pour l'extrait urinaire de tuberculeux.

Les deux filtrats furent injectés à des Lapins dans les mêmes conditions techniques et de temps que celles indiquées précédemment par nous pour les extraits urinaires de brûlés.

Les surrénales examinées ont présenté, quant à leur cortex, l'assombrissement caractéristique, aspect histologique de la diminution des lipides (Pl. I, fig. VI), excrétion correspondant localement à la réaction de l'organisme vis-à-vis de substances étrangères considérées comme jouant le rôle d'antigènes, dans le cas particulier de polypeptides.

Cependant, comme nous l'avons aussi observé, cette réaction du cortex surrénal n'apparaît plus après un traitement prolongé par une solution d'extraits urinaires; le cortex reprend alors un aspect histologique normal.

Nos résultats, dans le cas considéré, sont en tous points superposables et viennent corroborer ceux antérieurs de BULLIARD et GRUNDLAND.

Nous ne saurions terminer cette partie expérimentale sans essayer d'en dégager une idée générale.

Nous venons de voir, quelle que soit la nature de l'excitant employé (exogène ou endogène), qu'il se produit au début une décharge lipidique du cortex surrénal caractérisée par un « assombrissement » marqué

de cette zone. Si l'action de l'excitant se prolonge, le cortex est alors capable de reprendre son aspect spongiocytaire normal, c'est-à-dire de présenter à nouveau un enrichissement lipidique. Ces différents aspects morphologiques sembleraient traduire des modifications adaptives profondes dans la cohésion du complexe lipido-protidique cellulaire.

L'assombrissement du cortex et son appauvrissement en lipides peuvent être envisagés à la fois comme le résultat d'une hyperexcitation de défense locale, traduction d'un état d'immunisation générale de l'organisme vis-à-vis de l'agent excitant.

II. — La cortico-surrénale dans le cancer.

L'étude analytique et expérimentale que nous venons d'entreprendre des modifications de la cortico-surrénale au cours de diverses affections ou intoxications, nous a incité à envisager s'il n'existait pas en particulier d'autres maladies où l'examen des capsules surrénales nous montrerait des modifications au niveau de leur cortex. Après avoir considéré le cas des infections aiguës et chroniques, des intoxications, nous nous sommes demandé alors quel pourrait être leur comportement chez l'Homme atteint de cancer. Le cancer en tant qu'affection se comporte-t-il vis-à-vis du cortex surrénal comme une maladie aiguë ou comme une maladie chronique?

Nous avons donc prélevé les surrénales de différents cancéreux et en avons pratiqué l'examen histologique. Nous avons voulu par là vérifier, chez l'homme atteint de cancer, s'il n'existait pas au niveau de son cortex surrénal des modifications analogues à celles que provoquent chez le Lapin des injections d'extraits urinaires de cancéreux (réaction d'ARON).

Observations cliniques et étude histologique du cortex surrénal chez les cancéreux.

Existe-t-il des modifications de la cortico-surrénale chez les cancéreux et, dans l'affirmative, seront-elles homologables à celles décrites dans les cas de maladies aiguës, ou bien, les surrénales seront-elles intactes et comme non atteintes par un état pathologique existant du fait même du cancer, tout comme dans les affections chroniques?

Nous avons pu réunir sept observations de malades morts de différents cancers. Nous sommes heureux ici de remercier Monsieur le Professeur E. GRYNFELTT, Directeur du Centre Anticancéreux de Montpellier, et Monsieur le Professeur LAMARQUE, Sous-Directeur, à l'obligeance desquels nous devons de bénéficier d'observations cliniques et d'un précieux matériel de recherches. Nous avons prélevé les surrénales *post mortem*, nous étant renseigné au préalable si les malades n'étaient pas atteints d'autres affections intercurrentes. Dans la négative seulement, l'examen histologique a été pratiqué.

Voici les sept observations qui nous intéressent, très succinctes en ce qui concerne leur partie clinique, accompagnées du résultat des biopsies pratiquées *in vivo* et du compte rendu des examens histologiques des surrénales prélevées et fixées *post mortem*.

OBSERVATION I

M^{me} veuve C... (Anna), 70 ans, entre à l'Hôpital le 8 avril 1937, porteuse d'une tumeur de la région temporale.

Le début de l'affection remonte à 4 ou 5 mois avant son entrée à l'Hôpital; la malade constata, alors, la présence d'une petite grosseur sur la partie supérieure de la région temporale gauche qui laissait écouler du pus et qui s'est ulcérée deux mois après.

A l'examen : ulcération cratériforme, à fond purulent et sagineux de dimensions de 5 à 6 centimètres et entourée d'un bourrelet épais, rougeâtre, à bord intérieur bourgeonnant.

En avant de l'ulcération et en avant de l'oreille, présence d'une tuméfaction de 9 cm. de haut sur 3 de large. Au-dessous de l'oreille, tuméfaction violacée avec infiltration se prolongeant en avant vers la joue et tuméfaction en arrière du pavillon, le tout dénotant la présence d'une adénopathie développée.

L'évolution est rapide; l'ulcération s'étend et occupe le 5 mai toute la région sus-auriculaire et l'emplacement de la tuméfaction qui siégeait en avant d'elle.

Examens de laboratoire :

Sang : B.-W., négatif; Hetch-Bauer, négatif.

Pus : flore microbienne polymorphe très abondante.

Biopsie : faite le 13 avril 1937. Elle a montré qu'il s'agissait d'un épithélioma malpighien baso-cellulaire doué d'une assez grande activité amitotique; pas de globes cornés. Les cellules néoplasiques essaient dans le stroma profond; nombreux éléments réactionnels (Dr GUIBERT).

La malade a été traitée par le radium du 14 avril au 24 avril et par les rayons X le 12 août; elle est décédée le 5 octobre 1937.

Examen histologique des surrénales. Le cortex surrénal paraît être normal dans sa structure morphologique. Il possède ses trois zones fondamentales; sa zone fasciculée la plus importante, présente un aspect spongiocytaire typique de surrénale normale (Pl. I, fig. VII).

OBSERVATION II

Mlle F... (Marie), 17 ans, est entrée à l'Hôpital le 9 septembre 1937 pour une affection ayant débuté le 9 août de la même année par une douleur dans la fosse iliaque gauche, suivie le lendemain par de la claudication et de l'impotence fonctionnelle.

L'examen pratiqué a révélé une jambe gauche en abduction et rotation externe. On perçoit dans la fosse iliaque gauche une tumeur volumineuse de la grosseur d'une tête d'enfant (12 cm. dans le sens vertical), de consistance dure. Existence d'une atrophie importante de la cuisse droite; la ponction de la tumeur a été négative.

L'intervention chirurgicale a permis de voir qu'il s'agissait d'une tumeur rétro-péritonéale d'ablation impossible et d'en faire la biopsie.

Examens de laboratoire :

Examen hématologique : G. R., 4.000.000; G. B., 14.600.

Lymphocytes, 21 p. 100; neutrophiles, 78 p. 100; basophiles, 0 p. 100; éosinophiles, 1 p. 100.

Examen radiologique : deux examens pratiqués n'ont rien apporté de précis sur la nature de la tumeur.

Biopsie. Ostéo-sarcome du bassin (Dr GUIBERT).

Radiothérapie. Les rayons X pratiqués le 9 septembre n'ont donné aucune amélioration et ont été suspendus le 30 septembre. Les douleurs deviennent très fortes nécessitant l'emploi de la morphine et la jeune malade meurt après aggravation progressive le 25 décembre 1937.

Examen histologique des surrénales. Le cortex surrénal paraît être de structure normale.

OBSERVATION III

M. V... (Emile), 63 ans.

Entré dans le Service du Professeur VIRES le 5 octobre 1937. Depuis 40 jours, le malade en effet se plaignait de toux, d'expectorations sanglantes et d'hémoptysies. D'autre part, amaigrissement, anorexie, dyspnée d'effort. Le malade d'ailleurs toussait déjà depuis un an.

A l'examen, on constata une submatité légère avec augmentation des vibrations du sommet droit en avant; obscurité respiratoire, respiration granuleuse, légère broncho-phonie et pectoriloquie aphone dans l'espace interscapulo-vertébral droit.

Le malade revient dans le Service du Professeur GIRAUD le 20 janvier 1938 pour dyspnée très intense, toux, hémoptysies peu abondantes, mais fréquentes. Apparition d'oedème débutant par les membres supérieurs (durée 15 jours). Après régression de cet oedème, oedème des membres inférieurs.

Sur le thorax, on constata en avant un oedème important, une matité totale avec vibrations conservées,

murmure vésiculaire absent, râles sibilants en avant et gros souffle liquidien en arrière.

On constate une dilatation permanente de toutes les veines de la base du cou, une infiltration diffuse de la tête et du cou, une adénopathie axillaire droite et gauche, une circulation complémentaire de la base du thorax en couronne.

L'examen radiologique pratiqué le 7 octobre a montré une image de lobite droite supérieure; celui du 27 octobre a mis en évidence une rétraction du lobe supérieur par lobite infectieuse ou par atelectasie qui, pourrait être secondaire à un néoplasme.

Examens de laboratoire :

Sang : B.-W. négatif.

Expectoration : absence de B. K.

Le 25 janvier 1938, aggravation considérable de la dyspnée et de la cyanose après une séance de radiothérapie. Décédé le même jour en asphyxie.

Prélèvement après autopsie : il s'agissait d'un néoplasme du hile pulmonaire et du poumon droit (Dr GUIBERT).

Examen histologique des surrénales. Le cortex surrénal paraît être normal dans sa structure morphologique.

OBSERVATION IV

M. D... (J.), 56 ans.

Le début de la maladie s'est manifesté au mois d'octobre 1937 par une tuméfaction de l'angle interne de l'orbite droite; puis accroissement progressif de

cette tumeur avec apparition de celle-ci sous le globe oculaire. Présence de douleurs au niveau de la région sous-occipitale empêchant les mouvements de la tête. Vision de l'œil droit conservée; pas de douleurs de la région orbitaire.

A l'examen, on note à la partie interne de l'orbite une tuméfaction dure avec présence de nodules. La peau est violacée et adhérente. Au-dessus de la paupière inférieure qui est refoulée vers le bas, on constate une masse de consistance assez ferme, de forme régulièrement arrondie, rejetant le globe oculaire en haut et en dehors.

L'exophtalmie est très importante. Existence d'autre part d'une adénopathie sous-maxillaire gauche caractérisée par la présence de ganglions mobiles et durs. Léger oedème de la joue droite.

Le 18 février 1938, le malade revient dans le Service après énucléation de l'œil droit faite le 14 février; cette énucléation devant permettre le traitement radiothérapique. Le 28 février, hémorragie nasale abondante.

Examens de laboratoire :

Radiographie : celle-ci a été faite le 2 février 1938 et montre une opacité complète de toutes les cavités pneumatiques du côté droit. Il paraît y avoir destruction osseuse du rebord orbitaire inférieur et du plancher de l'orbite. Ceci montre un envahissement des sinus frontaux, maxillaires et des cellules ethmoïdales du côté droit. Le diagnostic porté était : tumeur maligne d'origine sinusale.

Après un traitement par les rayons X du 13 février au 3 mars, le malade est décédé le 21 mars 1938,

Examen histologique des surrénales. Le cortex surrénal paraît être normal dans sa structure morphologique.

OBSERVATION V

M^{me} V... (Thérèse), 58 ans.

Entre à l'Hôpital pour une affection ayant débuté, il y a 6 ans, par une douleur dans l'hypocondre gauche. Deux ans après, la malade aurait eu de très importantes hémorragies génitales et du moelena (caillots noirs et sang rouge dans les selles). Cet état a persisté deux à trois ans. La malade, d'autre part, présenterait depuis cinq ans un teint subictérique.

A l'examen on remarque que la malade est très amaigrie; teint jaune verdâtre des téguments, foie débordant de un à deux centimètres le rebord costal et de consistance dure.

Les hémorragies génitales ont conduit à l'examen des organes génitaux. Au toucher on trouve à deux ou trois centimètres de la vulve une infiltration complète des parois vaginales. A partir de ce niveau, le vagin est rétréci et n'admet pas le doigt. L'hystéromètre est facilement enfoncé au-delà et atteint la profondeur de 8 centimètres. Au toucher rectal, on atteint la face postérieure d'une masse dure de dimensions d'une mandarine, sur laquelle la muqueuse rectale a conservé sa mobilité. Cette masse est fixée.

Examens de laboratoire :

Examen hématologique : G. R., 1.580.000; G. B., 7.600.

Biopsie : Pratiquée le 23 janvier 1938, elle montre qu'il s'agissait d'un épithélioma malpighien métatypique mixte du vagin, très infiltrant et doué d'une activité mitotique et amitotique; peu d'éléments réactionnels, quelques ébauches de globes épidermiques.

La malade est décédée le 27 janvier 1938 avant tout traitement.

Examen histologique des surrénales. Le cortex surrénal paraît être normal dans sa structure morphologique.

OBSERVATION VI

B... (Mohamed), 44 ans.

Le malade présente depuis 4 mois environ une tuméfaction siégeant à la partie postérieure du bord supérieur droit de la langue. On ne voit pas d'ulcérations. A la palpation on sent un noyau sous-muqueux de la grosseur d'une noisette. Le plancher buccal paraît indemne. Présence d'une adénopathie sous-maxillaire droite et de la partie supérieure de la région carotidienne du même côté.

Douleurs spontanées et à la déglutition irradiant vers l'oreille droite. Léger amaigrissement, anorexie.

Examens de laboratoire :

Biopsie : Celle-ci a montré qu'il s'agissait d'un épithélioma malpighien métatypique mixte de la base de la langue.

Traitement suivi : Radium du 18 juillet au 8 août 1937. Rayons X du 10 août au 28 décembre 1937.

Examen histologique des surrénales. Le cortex surrénal paraît être normal dans sa structure morphologique.

OBSERVATION VII

M^{me} A... (B.), épouse L. Néo du col utérin avec infiltration dans le paramètre. Décédée le 8 mars 1938 sans traitement.

Examen histologique des surrénales. Le cortex surrénal paraît de structure normale.

*

**

Que conclure de tels examens histologiques? Dans les sept-cas envisagés, le cortex surrénal des cancéreux ne présentait morphologiquement aucune modification structurale permettant de penser à une action de l'évolution néoplasique sur la physiologie, c'est-à-dire le rôle antitoxique et immunisant de cet organe.

Dans les cas de cancer, comme dans tous les cas d'affections chroniques, le cortex surrénal a repris du fait même de l'évolution dans le temps de la maladie son apparence normale. Il n'est pas prouvé qu'il n'ait pas existé au début même de l'évolution néoplasique, comme au début même de toutes les affections chroniques, des modifications homologables à celles que

nous avons décrites précédemment. La difficulté bien compréhensible de se procurer, à une telle époque, un tel matériel limite considérablement le champ d'investigation. Cependant nous référant aux résultats, résultats inespérés quant à l'abondance du matériel, de GOORMAGHTIGH, il ne nous paraît pas impossible que, dans les cas de cancer et au début même de la néoplasie, le cortex surrénal réagisse comme il a été déjà constaté par cet auteur dans les cas de gangrène gazeuse de guerre au début de leur évolution. Cette interpolation ne nous paraît nullement hypothétique, le cortex surrénal réagissant à une perturbation humorale profonde de quelque nature qu'elle soit (intoxications, infections, etc...) de la même façon. Dans un stade de début, il excrète massivement tous ses lipides histologiquement décelables (réaction brutale de défense), puis la maladie évoluant vers la chronicité, il se produit, du fait même d'une adaptation générale de l'organisme à l'affection, un retour à un aspect histologique normal.

CONCLUSIONS

Il est admis classiquement que le cortex surrénal a un rôle antitoxique. Ce rôle de défense vis-à-vis des agents d'intoxication exogène ou endogène se traduit morphologiquement par une excrétion massive des lipides cortico-surrénaux. Cette modification morphologique du cortex consiste en un aspect particulier de celui-ci, en un « assombrissement ».

En effet, à l'aspect spongiocytaire normal des éléments constituant la zone fasciculée, se substituent des travées de cellules plus condensées, à cytoplasme dense, fortement sidérophile, à chondriome abondant. Ces éléments en voie de « prélipidogenèse » active sont comparables à ceux, beaucoup moins nombreux, qu'il est classique de localiser au tiers inférieur de cette zone.

Leur présence indique un processus lipidogène élaborateur et rénovateur très important succédant à une excitation brutale d'origine humorale.

Dans tous les cas où l'affection ou l'intoxication présentent un caractère aigu, une telle modification est de règle.

Dans tous les cas où s'installe la chronicité, à l'excitation du début et à l'excrétion massive des lipides lui correspondant, fait suite un retour à la structure normale, traduction locale d'une adaptation générale, par immunisation de l'organisme à un processus toxique ou infectieux évoluant longuement dans le temps. Ce n'est pas tant la qualité de l'agent toxique que l'intensité et la durée de son action qui provoquent de telles modifications structurales.

Nous avons pu vérifier nous-même expérimentalement de telles constatations, après injections au Lapin, soit d'extraits urinaires de grands brûlés, soit après intoxication brutale par l'arsenic, soit enfin après injections d'hétéro-polypeptides provenant d'extraits urinaires de cancéreux et de tuberculeux. Enfin, chez l'homme atteint de cancer, nous avons toujours constaté, quelle que soit la nature de la néoplasie, l'absence de modifications structurales du cortex surrénal; celui-ci d'aspect normal paraît traduire localement un phénomène d'adaptation plus général de l'organisme à l'évolution vers la chronicité de l'affection.

BIBLIOGRAPHIE

- ARON M. — Présence d'un principe spécifique dans l'urine des individus atteints de cancer. *Presse médicale*, 1934, n° 41, pp. 832-836.
- Action d'extraits urinaires sur les surrénales et sur l'ovaire du Lapin. *Presse médicale*, 1935, n° 52, pp. 1044-1046.
- BROUSSY J. et DANIEL H. — Sur les modifications histologiques du cortex surrénal au cours de divers états pathologiques et expérimentaux. *Arch. de la Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, juillet 1938.
- BULLIARD H. et GRUNDLAND I. — Rôle des polypeptides dans la réaction du cancer de M. Aron. *C. R. Soc. de biol.*, 1938, t. 128, pp. 298-301.
- Le comportement du complexe lipo-protéique surrénalien dans la réaction du cancer. Comparaison des résultats d'examen histologiques et dosages des graisses de la surrénale. *C. R. Soc. de biol.*, 1938, t. 128, pp. 302-304.
- CHAGAS E. — Syndrome surrénal dans la fièvre jaune. Hôpital Oswaldo-Cruz à Rio de Janeiro, épidémie de 1928. *C. R. Soc. de biol.*, 1928, t. 99, pp. 1664-1665.
- CHIBA M. — Effect of inanition upon suprarenal glands of Pigeons. *Jap. Journ. med. sc.*, 1936, vol. 7, pp. 280-302.
- GOORMAGHTIGH N. — Contribution à l'étude du fonctionnement de la capsule surrénale humaine à l'état normal et dans les états infectieux, en particulier dans les gangrènes gazeuses. *Arch. de méd. exper. et d'anat. path.*, 1918-1919, vol. 28, pp. 277-309.

- GRUNDLAND I. — Complexe lipo-protéique surrénalien et réaction du cancer. Rôle des polypeptides. *Thèse Médecine*, Paris 1938, n° 417, 60 p. (9 fig.).
- GRYNFELTT E. — Interréactions cortico-médullaires dans les surrénales normales et dans leurs adénomes. *C. R. Ass. des anat.*, 28^{me} Réunion, Lisbonne, 1933, pp. 387-393 (2 fig.).
- KOZDOBA A. Z. — Experimental study on suprarenals glands in surgical infections. *Arch. f. klin. chir.*, 1935, bd. 185, pp. 182-188.
- LUCIEN M., PARISOT J. et RICHARD G. — Traité d'endocrinologie. — Glandes surrénales et organes chromaffines. *G. Doin et Cie, édit. Paris*, 1929, 710 pages.
- MAGARINOS C. et PENNA DE AZEVEDO A. — Lésions des surrénales dans la fièvre jaune. *C. R. Soc. de biol.*, 1928, t. 99, pp. 1673-1674.
- POINSON R. et POURSINES Y. — Considérations sur les lésions des capsules surrénales dans la diphtérie maligne. *Ann. d'anat. path.*, 1933, t. 10, pp. 487-488.
- ROUSSY G., OBERLING C. et GUÉRIN P. — L'action d'extraits urinaires sur les surrénales du Lapin et son application au diagnostic du cancer. *Presse médicale*, 1934, n° 84, pp. 1641-1642.
- STAEMMLER M. — Über geschurilstartige Bildungen im Nebennierenmark als folge experimenteller Nicotin vergifund. *Klin. Wochenschr.*, 1936, bd. 15, pp. 404-406.
- TURCHINI J. et BROUSSY J. — Réaction cytologique du cortex surrénal du Lapin à l'injection de principes extraits de l'urine de cancéreux ou de grands intoxiqués, en particulier par brûlures étendues. *Montpellier médical*, 1938, 3^{me} série, t. 13, n° 8, pp. 431-434 (2 fig.).
- TURCHINI J., BROUSSY J. et DANIEL H. — Structure histologique du cortex surrénal des cancéreux. *Arch. de la Soc. des Sc. med. et biol. de Montpellier*, juillet 1938.
- WHITEHEAD R. — Involution of permanent cortex of rabbit suprarenal by fatty change. *Journ. of path. and bact.*, 1935, vol. 41, pp. 305-309.

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai
lu la Thèse ayant pour titre :

*Modifications histologiques du cortex
surrénal au cours de divers états
pathologiques ou expérimentaux*, par
HENRI DANIEL.

Je pense que la Faculté peut en per-
mettre l'impression.

Montpellier, le 5 juillet 1938.

Le Professeur,
JEAN TURCHINI.

Vu : Le Doyen de la Faculté.

Montpellier, le 6 juillet 1938

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 8 juillet 1938.

Le Recteur,
PARISELLE.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

- Fig. I. — Cortex surrénal de Lapin normal. Fixation au liquide de Zenker-formolé. Hématoxyline ferrique-éosine. Aspect clair, spongiocytaire typique, de la zone fasciculée (Gr. $\times 50$).
- Fig. II. — Cortex surrénal de Lapin normal. Fixation au liquide de Zenker-formolé. Hématoxyline ferrique-éosine. Quelques spongiocytes typiques (Gr. $\times 380$).
- Fig. III. — Cortex surrénal de Lapin après injections d'extraits urinaires de grands brûlés. Fixation au liquide de Zenker-formolé. Hématoxyline ferrique-éosine. Aspect « assombri » de la fasciculée. Congestion des capillaires interfasciculaires (Gr. $\times 70$).
- Fig. IV. — Cortex surrénal de Lapin après injections d'extraits urinaires de grands brûlés. Fixation au liquide de Zenker-formolé. Hématoxyline ferrique-éosine. Quelques spongiocytes de la zone fasciculée en état de prélipidogenèse active. Aspect dense et sidérophilie marquée du cytoplasme (Gr. $\times 380$).
- Fig. V. — Cortex surrénal de Lapin après injections d'arsenic. Fixation au liquide de Zenker-formolé. Hématoxyline ferrique-éosine. « Assombrissement » très marqué de la zone fasciculée après excrétion lipidique massive (Gr. $\times 70$).
- Fig. VI. — Cortex surrénal de Lapin après injections de polypeptides urinaires. Fixation au liquide de Zenker-formolé. Hématoxyline ferrique-éosine. Zone fasciculée à cellules sombres en voie de prélipidogenèse active (Gr. $\times 80$).
- Fig. VII. — Cortex surrénal humain de cancéreux. Fixation au liquide de Zenker-formolé. Hématoxyline ferrique-éosine. Aspect spongiocytaire normal de la zone fasciculée (Gr. $\times 80$).
-

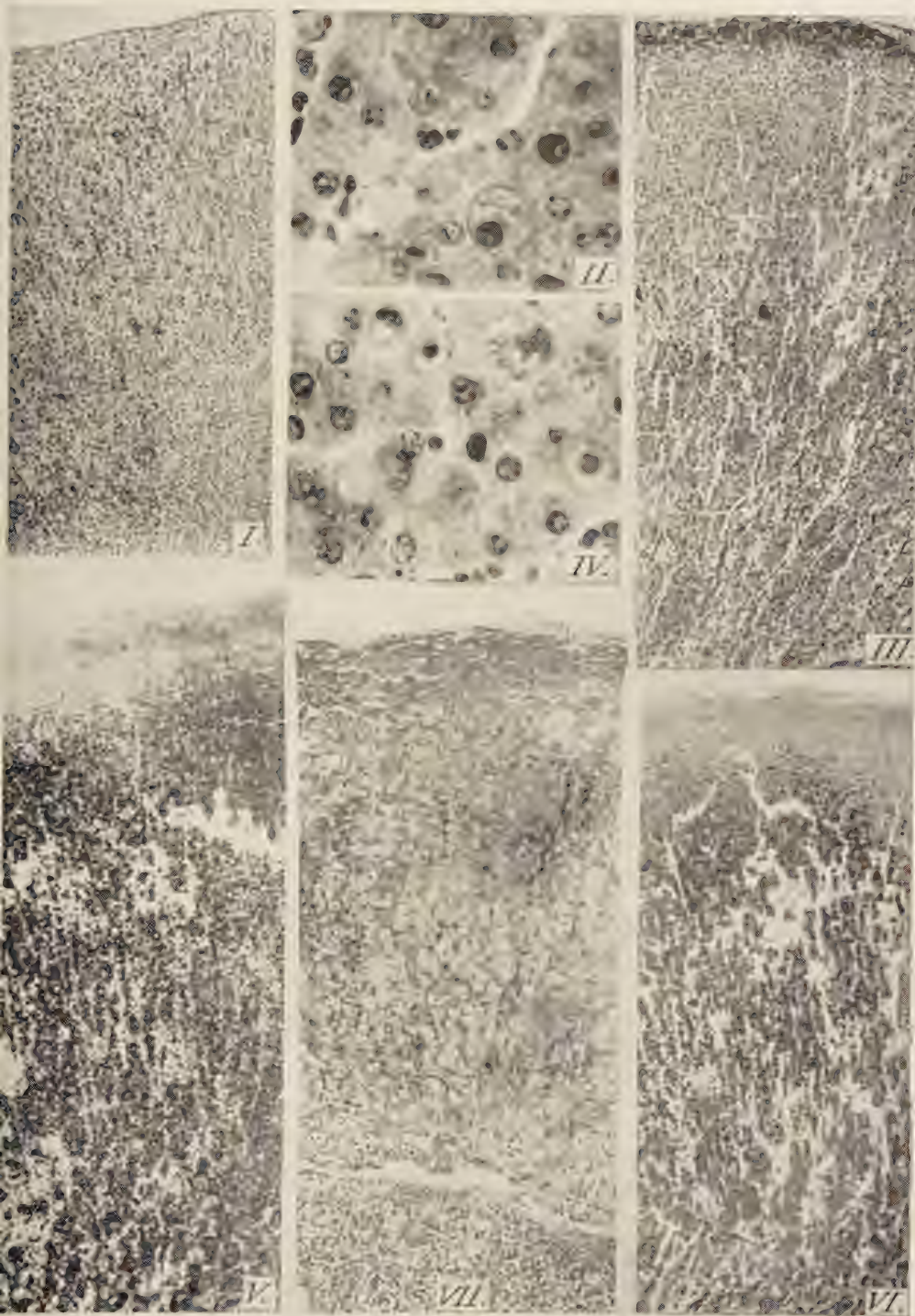


TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — Etude morphologique du cortex sur- rénal normal	11
CHAPITRE II. — Etude analytique des modifications du cortex surrénal :	
A. — Au cours de divers états normaux et pathologiques	15
B. — Après injections de diverses substances « antigéniques »	21
CHAPITRE III. — Recherches personnelles :	
I. — Modifications expérimentales du cortex sur- rénal du Lapin	24
A. — Après injections d'extraits urinaires de grands brûlés	24
B. — Après injections d'arsenic	27
C. — Après injections de polypeptides uri- naires	30
II. — La cortico-surrénale dans le cancer	32
Observations cliniques et étude histologique du cortex surrénal chez les cancéreux	33
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45
EXPLICATION DE LA PLANCHE	48

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
